

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-281659

(P2000-281659A)

(43)公開日 平成12年10月10日 (2000.10.10)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト*(参考)
C 0 7 D 235/30		C 0 7 D 235/30	B 4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/00	6 0 9	A 6 1 K 31/00	6 0 9 B 4 C 0 8 6
			6 0 9 C
			6 0 9 F
			6 0 9 G

審査請求 未請求 請求項の数 8 O.L. (全 21 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号	特願平11-87998	(71)出願人	000183370 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
(22)出願日	平成11年3月30日 (1999.3.30)	(72)発明者	高村 昌弘 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
		(72)発明者	佐治 幾太郎 兵庫県宝塚市高司4丁目2番1号 住友製薬株式会社内
		(74)代理人	100107629 弁理士 中村 敏夫
			最終頁に統く

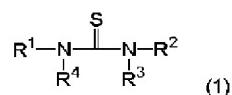
(54)【発明の名称】 チオウレア誘導体

(57)【要約】

【課題】 ECEを阻害する物質を見出し、ETに起因する、または起因すると考えられる各種疾患、例えば高血圧症、動脈硬化、心血管系疾患、脳血管系疾患、腎疾患、肺高血圧、気管支喘息、バージャー病、高安動脈炎、レイノー病、糖尿病の合併症、エンドトキシンショック、敗血症、潰瘍などの治療薬および予防薬を提供する。

【解決手段】 一般式(1)

【化1】

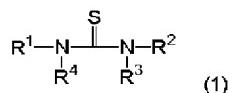


〔式中、R¹はヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を、R²はアルキル基、置換アルキル基等を、R³およびR⁴は各々独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基等を表す。〕で表されるチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】

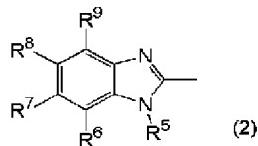


(式中、R¹ はヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を表す。R² はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アシル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。R³ およびR⁴ は各々独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を表す。) で表されるチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項2】 R¹ が環内に窒素を少なくとも1個有するヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基である請求項1記載のチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項3】 R¹ が一般式(2)

【化2】



(式中、R⁵ はアルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アシル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。R⁶、R⁷、R⁸ およびR⁹ は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アシル基、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。) で表される請求項2記載のチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項4】 R³ およびR⁴ が水素である請求項3記載のチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項5】 請求項1～4のいずれか一項に記載のチオウレア誘導体（但し、R¹ が1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル基であり、R² が3-, 4-メチレンジオキシフェニル基、2-メトキシカルボニル-3-チエニル基、4-(N, N-ジエチルアミノ)フェニル基、4-アミノスルホニルフェニル基、4-エチルフェニル基、テトラヒドロフラン-2-イルメチル基、2,

2-ジフェニルエチル基、1-フェニルエチル基または1-(4-フルオロフェニル)エチル基であり、R³ およびR⁴ が水素原子である化合物を除く）もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項6】 請求項1～5のいずれか一項に記載のチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬品。

【請求項7】 請求項1～5のいずれか一項に記載のチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する高血圧症、動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、心不全、不整脈、クモ膜下出血後の脳血管れん縮、脳梗塞、腎不全、肺高血圧、気管支喘息、バージャー病、高安動脈炎、レイノー病、糖尿病の合併症、エンドトキシンショック、敗血症、潰瘍の治療薬または予防薬。

【請求項8】 請求項1～5のいずれか一項に記載のチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有するエンドセリン変換酵素阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はエンドセリン変換酵素阻害活性を有する化合物、その化合物を含有するエンドセリン変換酵素阻害剤、およびその化合物を有効成分とする循環器系疾患などの各種疾患の治療薬、および予防薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術】エンドセリン（以下、ETと略す）は血管内皮細胞の培養上清から単離された21アミノ酸残基からなる強力な血管収縮ペプチドである（Yanagisawaら、Nature, 332, 411-415, 1988）。ETは生体内で強い血管収縮作用、細胞増殖作用を有し、血管など各種臓器で生産され生理的に重要な役割をはたしていると考えられている。またETはその作用から高血圧、クモ膜下出血後の脳血管れん縮、心筋梗塞、動脈硬化、腎不全、心不全、喘息等の疾患の成立に関わっていると考えられている。また、レイノー患者、バージャー病患者、高安病患者、川崎病患者、シスプラチン投与時の腎障害患者の血中などにおいてET濃度が正常人に比して有為に高いことが知られている。ETはその生合成において、活性の低い前駆体であるビッグエンドセリン；（以下、big ETと略す）から特異的プロテアーゼであるET変換酵素（ECEと略す）により生成される。従って、ECEを阻害しETの生合成を抑えることは上記の各種疾患の治療および予防に有効であると考えられる。これまでにECEを阻害する化合物としてはストレプトマイセス・タナシエンシス等の放線菌によって生産されるホスホラミドンが知られていた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】ECEを阻害する物質を見出し、ETに起因する、または起因すると考えられる各種疾患、例えば高血圧症、動脈硬化、心血管系疾患（例えば、心筋梗塞、狭心症、心不全、不整脈等）、脳血管系疾患（クモ膜下出血後の脳血管れん縮、脳梗塞等）、腎疾患（慢性あるいは急性腎不全等）、肺高血圧、気管支喘息、バージャー病、高安動脈炎、レイノーブ、糖尿病の合併症、エンドトキシンショック、敗血症、潰瘍などの治療薬および予防薬を提供する。

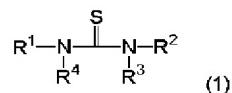
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ET変換酵素阻害剤について鋭意研究を試みた結果、下記一般式(1)で示されるチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩（以下、本発明化合物と略す場合もある）が優れた阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】即ち、本発明は、

(1) 一般式(1)

【化3】

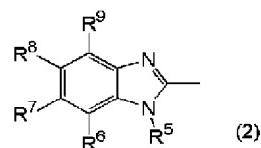


〔式中、R¹はヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を表す。R²はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アシル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。R³およびR⁴は各々独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を表す。〕で表されるチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔2〕 R¹が環内に窒素を少なくとも1個有するヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基である〔1〕記載のチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

(3) R¹が一般式(2)

【化4】



〔式中、R⁵はアルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アシル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級ア

ルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アシル基、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。〕で表される〔2〕記載のチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔4〕 R³およびR⁴が水素である〔3〕記載のチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔5〕 〔1〕～〔4〕のいずれか一項に記載のチオウレア誘導体（但し、R¹が1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル基であり、R²が3,4-メチレンジオキシフェニル基、2-メトキシカルボニル-3-チエニル基、4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル基、4-アミノスルホニルフェニル基、4-エチルフェニル基、テトラヒドロフラン-2-イルメチル基、2,2-ジフェニルエチル基、1-フェニルエチル基または1-(4-フルオロフェニル)エチル基であり、R³およびR⁴が水素原子である化合物を除く）もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔6〕 〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載のチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬品。

〔7〕 〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載のチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する高血圧症、動脈硬化、心筋梗塞、狭心症、心不全、不整脈、クモ膜下出血後の脳血管れん縮、脳梗塞、腎不全、肺高血圧、気管支喘息、バージャー病、高安動脈炎、レイノーブ、糖尿病の合併症、エンドトキシンショック、敗血症、潰瘍の治療薬または予防薬。

〔8〕 〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載のチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有するエンドセリン変換酵素阻害剤。に関する。

【0006】本発明における各種の基を詳細に説明する。次の通りである。なお、特に指示のない限り、各々の基の説明はそれが他の基の一部である場合も含む。ヘテロアリール基としては、例えば窒素原子を1～2個含む5～6員單環式の基、窒素原子を1～2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5～6員單環式の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員單環式の基、窒素原子1～4個を含み、6員環と5または6員環が締合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、2-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニルまたは8

一ブリニル等が挙げられる。環内に少なくとも1個の窒素を含むヘテロアリール基として具体的には、例えば2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、3-イソキサゾリル、3-イソチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、3-イソキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、3-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、2-ピラジニル、2-インドリル、1H-インダゾール-3-イル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンズイミダゾリル、2-キノリル、3-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、1-フタラジニル、1,8-ナフチリジン-2-イル、2-キノキサリニル、2-キナゾリル、3-シンノリニル、2-ブテリジニル、4-ブテリジニル、2-ブリニル、または8-ブリニルが挙げられる。アルキル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数1～15個のアルキル基が挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、2-ブロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルブロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、3-ペンチル、3-メチルブチル、ヘキシル、3-ヘキシル、4-メチルペンチル、4-ヘプチル、オクチル、4-オクチル、デシル等が挙げられる。

【0007】アルケニル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数2～15個のアルケニル基が挙げられ、具体的には例えばビニル、アリル、2-ブロペニル、2-メチル-2-ブロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、4-ベンテニル、3-ヘキセニル、3-エチル-2-ベンテニル、4-エチル-3-ヘキセニル等が挙げられる。アルキニル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数3～15個のアルキニル基が挙げられ、具体的には例えば2-ブロピニル、3-ブチニル、4-ベンチニル、3-ヘキシニル、5-メチル-2-ヘキシニル、6-メチル-4-ヘプチニル等が挙げられる。シクロアルキル基としては、例えば炭素原子数3～8個のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には例えばシクロブロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。芳香族基としてはアリール基、ヘテロアリール基が挙げられる。アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。

【0008】置換芳香族基または置換ヘテロアリール基の置換基としては、一個または同一もしくは異なる複数個あってもよく、例えばハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、置換低級アルキル基、置換低

級アルキル基で置換されていてもよいアリールアルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アシル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニアミド基等、または式： $-R^{20}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-S(O)_n R^{20}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_n NR^{20}R^{21}$ 、 $-CO NR^{20}R^{21}$ （式中、 R^{20} および R^{21} は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、芳香族基、アリールアルキル基またはトリフルオロメチル基を表し、これらはその基が置換可能であればニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基または低級ジアルキルアミノ基等で置換されていてもよい。また、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-CO_2 NR^{20}R^{21}$ については、それらの $-NR^{20}R^{21}$ 部分がピペリジノ、1-ピロリニル、1-ピペラジニル、モルホリノ等の窒素原子1～3個と酸素原子0～1個、硫黄原子0～1個を含む、飽和環状アミノ基であってもよい。nは0、1または2を表す）で表される基等、または低級アルキレン基、低級アルキレンジオキシ基等の2価の基等が挙げられる。

【0009】置換アルキル基、置換低級アルキル基、置換シクロアルキル基、置換アルケニル基および置換アルキニル基の置換基は一個または同一もしくは異なる複数個あってもよく、置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アシル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニアミド基、トリ低級アルキルシリル基、フルイミド基、ヘテロアリール基、飽和ヘテロ環基が挙げられる。上記飽和ヘテロ環基としては、例えばピペリジノ、1-ピロリジニル等の窒素原子1個を有する5～8員環の基、1-ピペラジニル等の窒素原子2個を有する6～8員環の基、モルホリノ等の窒素原子1個および酸素原子1個を有する6～8員環の基が挙げられる。アリールアルキル基としては前記アリール基により置換された炭素原子数1～6個のアルキル基が挙げられ、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、2-ナフチルメチル等が挙げられる。アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイ

ルなどの炭素原子数2～6のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数4～7のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペントンカルボニル、シクロヘキセンカルボニルなどの炭素原子数3～6のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数6～10のアロイル基、例えば2-ピペリジンカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の飽和複素環を有する飽和複素環カルボニル基、例えば2-または3-フロイル、2-または3-テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の複素芳香族環を有する複素芳香族アシリル基などが挙げられる。

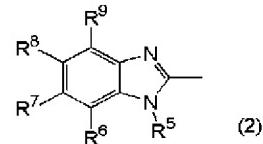
【0010】本発明でいう低級とは当該基のアルキル部分が低級アルキル基であることを意味し、そのような低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の炭素原子数が1～6個の低級アルキル基を挙げることができる。低級アルキレン基としては例えばメチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン等の炭素原子数が1～6個の低級アルキレン基を挙げることができる。低級アルキレンジオキシ基としては、例えばメチレンジオキシ等の、前記アルキレン基の両端に酸素原子が結合した低級アルキレンジオキシ基を挙げができる。ハロゲン原子としては例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

【0011】「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式(1)で表される化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシル基を有する化合物であればそのカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシリル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換（例えば炭素原子数1～6のアルコキシ基等により）されていてもよい。好ましい例としては、例えばカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物

を例にとれば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの低級（例えば炭素数1～6）アルコキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニル、ビバロイロキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素数1～6）アルコキシカルボニルが挙げられる。

【0012】R¹における好ましい基としては、置換基を有していてもよい2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、3-イソキサゾリル、3-イソチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、3-イソキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、3-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、2-ピラジニル、2-インドリル、1H-インダゾール-3-イル、2-ベンズオキサゾリル、2-ベンズチアゾリル、2-ベンズイミダゾリル、2-キノリル、3-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、1-フタラジニル、1,8-ナフチリジン-2-イル、2-キノキサリニル、2-キナゾリル、3-シンノリニル、2-フテリジニル、4-フテリジニル、2-フリニル、もしくは8-フリニルが挙げられる。R²における好ましい基としては、メチル基、シクロヘキシル基、フェニル基およびピリジル基等が挙げられ、これらは置換基を有していてもよい。R³およびR⁴における好ましい基としては、水素、メチル基等が挙げられる。R¹における特に好ましい基としては、次式(2)で表される置換基を有していてもよい2-ベンズイミダゾリル（化合物名に於いてはベンズイミダゾール-2-イルと表す場合もある）が挙げられる。

【化5】

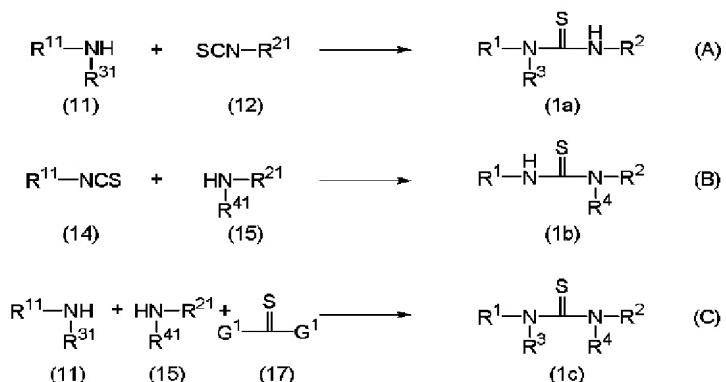


（式中、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は前記と同じ意味を表す。）

R⁵における好ましい基としては、置換基を有していても良いフェニル基、ベンジル基、2-フェニルエチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基等が挙げられる。

【0013】本発明の有効成分であるチオウレア誘導体は以下の方法で合成することができる。

【化6】



(式中、R¹、R²、R³ および R⁴ は前記の意味を表す。R¹¹ および R²¹ は、各々 R¹ および R² と同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。R³¹ および R⁴¹ は、各々 R³ および R⁴ と同様な基を表すが、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を表す場合あるいは、その置換基としてアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。G¹ は脱離の高い置換基、例えば 1, 2, 4-トリアゾール基、イミダゾール基等を表す。)

【0014】一般式 (11) で表されるアミン誘導体またはその酸付加塩と一般式 (12) で表されるイソチオシアネート誘導体を、通常は溶媒中で、0℃～溶媒の沸点までの温度、好ましくは室温～120℃にて反応させ、必要に応じて脱保護を行うことにより一般式 (1a) で表されるチオウレア誘導体を好適に得ることができる。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えば、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。

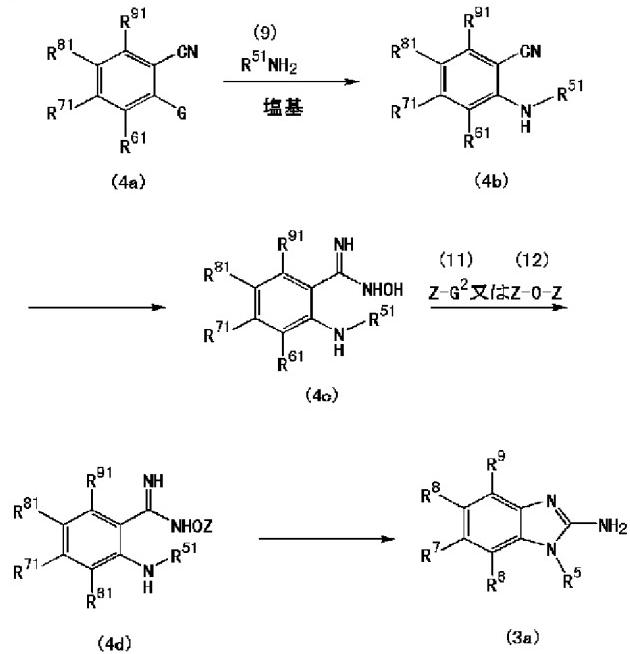
【0015】一般式 (11) で表されるアミン誘導体を酸付加塩の形で用いる場合は、必要により脱塩することにより反応を好適に進行させることができる。この場合、脱塩剤としてはトリエチルアミン等の3級アミン類またはビリジン等が適当である。一方、一般式 (14) で表されるイソチオシアネート誘導体と一般式 (15) で表されるアミン誘導体またはその酸付加塩を用いても前記と同様にしてチオウレア誘導体 (1b) を得ることができる。更に、一般式 (11) で表されるアミン誘導体

を、一般式 (17) で表されるチオカルボニル化剤と0℃～室温にて反応させたのち、得られたチオカルバモイル化合物を単離し、もしくは反応混合物のまま一般式 (15) で表されるアミン誘導体と室温～溶媒の沸点までの温度、好ましくは室温～100℃にて反応させ、必要に応じ脱保護することによってもチオウレア誘導体を得ることができる。反応は通常、溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。また、塩基を用いることにより、反応が促進されることもある。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン等が用いられる。また、同様な方法で、先に一般式 (15) で表されるアミン誘導体と一般式 (17) で表されるチオカルボニル化合物を反応させた後、一般式 (11) で表されるアミン誘導体と反応させることによっても得ることができる。

【0016】このようにして得られた一般式 (1) で表されるチオウレア誘導体の R¹、R²、R³、および R⁴ が有している置換基は必要に応じてその変換を行うことができる。例えば、ニトロ基を還元してアミノ基へ変換することができ、アミノ基をアルキル化することによりモノまたはジアルキル体を得ることもできる。あるいはアミノ基をアシリル化することもできる。ニトリル基を還元してアミノメチル基へ変換することができ、また、エステル基を加水分解しカルボキシル基へ変換することができ、カルボキシル基に縮合剤の存在下アミンを縮合させアミド体を得ることもできる。このような置換基の変換反応は、有機合成化学の分野で通常行なわれる一般的技術により実施することができる。この様な置換基変換は、文献記載の方法（例えば、Synthetic Communications, 1995, 25, 3625, J. Indian. Chem. Soc., 1993, 70, 175）もしくは本発明の実施例において例示してある方法、またはそれに準じた方法で実施することが

できる。

【0017】本発明化合物(1)またはその酸付加塩を合成するための原料化合物は市販されているか、或いは公知の方法に準じ、または公知の方法を組み合わせて容易に合成することができる。アミン誘導体(11)、(15)の多くは試薬等として市販されており、また必要に応じて合成することもできる。例えば一般式(3)で表されるアミン誘導体は文献記載の方法(例えば、Chem. Ber., 1989, 122, 1107, Heterocycles, 1996, 43, 1375, J. Heterocyclic. Chem., 1995, 32, 1613, Bull. Soc. Chim. Belg., 1994, 103, 57)、もしくは以下



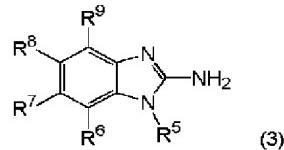
(式中Gは脱離基を表す。R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹は前記の意味を表す。R⁵¹は、R⁵と同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。R⁶¹、R⁷¹、R⁸¹、R⁹¹は、各々R⁶、R⁷、R⁸、R⁹と同様な基を表すが、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を表す場合あるいは、その置換基としてアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。Zはアセチル基またはベンゾイル基を表し、G²は塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を表す。)

Gで表される脱離基としては通常フッ素、塩素等のハロゲン原子が用いられる。

【0019】一般式(4a)で表される原料化合物は、文献記載の方法(例えば、J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1993, 11, 921)もしくはそれに準じた方法で合成することができる。一般式(4a)で表されるベンゾニトリル誘導体にアミン化合物を反応させることにより、

に示す方法に準じて合成できる。

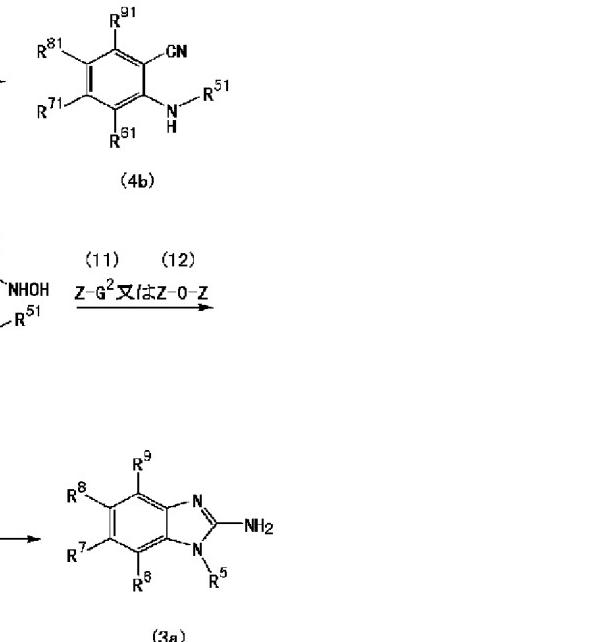
【化7】



(式中、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹は前記の意味を表す。)

【0018】

【化8】

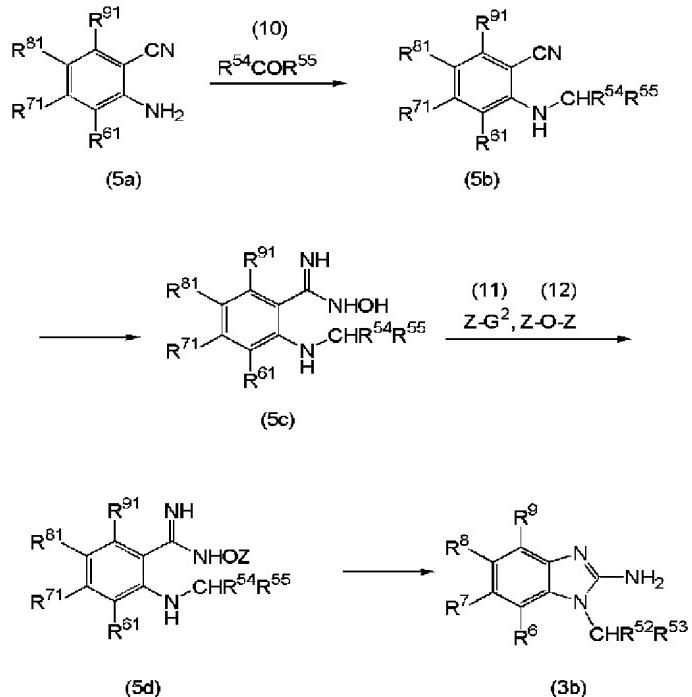


一般式(4b)で表される化合物を得ることができる。例えば、ベンゾニトリル誘導体(4a)を溶媒(例えばメタノール、エタノール等のアルコール溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)中0°C~180°C、好ましくは室温~150°Cにて、塩基(例えば水素化ナトリウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下、一般式(9)で表されるアミンと反応させることにより実施することができる。

【0020】次いで、化合物(4b)を適当な溶媒(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMSO等)の溶媒中、0°C~150°C、好ましくは20°C~100°Cにて、ヒドロキシルアミンもしくはヒドロキシルアミンの酸付加塩(例えば塩酸塩、硫酸塩等)と反応させることによりヒドロキシアミジン誘導体(4c)を得ることができる。ヒドロキシアミンを酸付加塩の形で用いる場合は、必要により脱塩することにより反応を好適に進行させることができる。この場合、

脱塩剤としては炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸塩類、トリエチルアミン等の3級アミン類またはビリジン等が適当である。

【0021】(4c)を、溶媒中トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の塩基の存在下もしくは非存在下において、0°C~120°C、好ましくは室温から80°Cにて一般式(11)で示される酸ハロゲン化物もしくは(12)で表される酸無水物と反応させることにより、化合物(4d)を得ることができる。



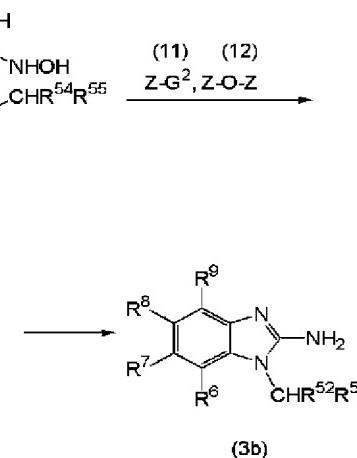
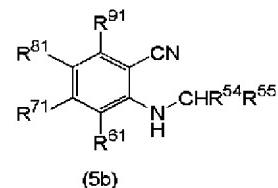
(式中、Z、G²、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R⁶¹、R⁷¹、R⁸¹およびR⁹¹は前記の意味を表す。R⁵²、R⁵³は各々独立して水素、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基または置換芳香族基を表す。R⁵⁴、R⁵⁵は、各々R⁵²、R⁵³と同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。)

【0024】一般式(5a)で表される原料化合物は、文献記載の方法(例えば、J. Org. Chem., 1978, 43, 944, Synthetic Communications, 1989, 19, 2255, Synthetic Communications, 1990, 20, 71)もしくはそれに準じた方法で合成することができる。一般式(5a)で表されるアミノベンゾニトリル誘導体を、必要に応じてN-アルキル化することにより、一般式(5b)で表される化合物を得ることができる。N-アルキル化反応としては、通常のアルキル化剤(例えばハロゲン化アルキル等)を用いたアルキル化反応の他に、アルデヒドまた

【0022】更に、化合物(4d)を適当な溶媒中において、必要に応じてオートクレーブ等を用いて加圧下、0°C~120°C、好ましくは、室温~100°Cにて加熱処理し、その後、反応液をアルカリ性にすることによりベンズイミダゾール誘導体(3a)を得ることができる。

【0023】式(3)で表される化合物は、以下に示す合成法によっても合成することができる。

【化9】



はケトン誘導体を用いた還元的アルキル化反応等によつても実施することができる。例えば、アミノベンゾニトリル誘導体(5a)を溶媒(例えはメタノール、エタノール等のアルコール溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド等)中0°C~150°C、好ましくは室温~80°Cにて、必要であれば適当な酸(例えは硫酸、酢酸、塩酸、ホウ酸、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸など)の存在下、一般式(10)で表されるケトンまたはアルデヒド誘導体と縮合させた後、得られたイミン誘導体を単離するか、もしくは反応混合物のまま適当な溶媒(例えはメタノール、エタノール等のアルコール溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、水等)中-10°C~150°C、好ましくは0°C~80°Cにて適当な還元剤(例えは水素化ホウ素ナトリウム、シアノ化水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等)で還元するか、もしくは適当な触媒(例えはラニニッケル、白金、パラジウム炭素等)の存在下、必要であれば加圧

下において接触水素化還元することにより実施することができる。また適当な溶媒中（例えば水、メタノール、エタノール等）において化合物（5a）とケトンまたはアルデヒド誘導体を混合し、液性をpH3~8、好ましくはpH7に調整した後、適当な還元剤（例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム等）で処理することによっても化合物（5b）を得ることができる。

【0025】次いで、化合物（5b）に対し、化合物（1b）の場合と同様の変換を実施することにより化合物（5c）、（5d）、（3b）を順次合成することができる。

【0026】アミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の一般的保護基（例えば水酸基の保護基としてはベンジル基、アセチル基等；アミノ基の保護基としてはベンジル基等）を挙げることができ、これらは通常の方法に従って導入、除去することができる（例えば PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 2nd ed., JOHN WILEY & SONS, INC.: New York に記載）。例えば、水酸基の保護基としては、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、例えば、塩基、硫酸、酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができ、アミノ基の保護基は、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。カルボキシル基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水1,2-ジメトキシエタンなどの溶媒中で酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

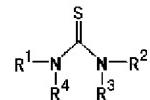
【0027】本合成法で得られる本発明化合物及びその合成中間体は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、トルエン等の芳香族溶媒、アセトン等のケトン

類、ヘキサン等の炭化水素類またはこれらの混合溶媒等のなかから、化合物に応じて適宜選択することができる。

【0028】上記製法により得られる本発明化合物としては以下のものが挙げられる。表1～表3で使用される略語は、以下の通りである。すなわち、Imdはイミダゾリル基を、1-Me-2-Imdは1-メチル-2-イミダゾリル基を、Pyrzは1-ピラゾリル基を、Triazは、1,2,4-トリアゾール-3-イル基を、Morpはモルホリノ基を、Quinはキノリル基を、Py是ピリジル基を、Piper是ピペリジノ基を、Pyrro是1-ピロリジニル基を、Pipera是1-ピペラジニル基を、Tetra是1H-テトラゾール-5-イル基を、Phen是フェニルエチル基を、Naph是ナフチル基を、Ph是フェニル基を、Me是メチル基を、Et是エチル基を、Pr是プロピル基を、iPr是イソプロピル基を、Bu是ブチル基を、tBu是tert-ブチル基を、Hex是ヘキシル基を、cHex是シクロヘキシル基を、cPen是シクロペンチル基を、Bn是ベンジル基を示す。

【0029】

【化10】



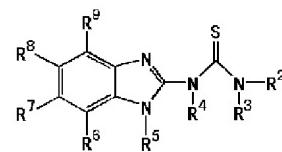
【表1】

表1

R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-Imd	Me	H	H
1-Me-2-Imd	cHex	H	H
1-Bn-2-Imd	Ph	H	H
Triaz	Me	H	H
5-Me-Triaz	cHex	H	H
5-Bn-Triaz	Ph	H	H
Tetra	Me	H	H
1-Me-5-Tetra	cHex	H	H
1-Bn-5-Tetra	Ph	H	H
2-Py	Me	H	H
3-Me-2-Py	cHex	H	H
3-Bn-2-Py	Ph	H	H
2-Quin	Me	H	H
3-Me-2-Quin	cHex	H	H
3-Bn-2-Quin	Ph	H	H

【0030】

【化11】



【表2】

表 2

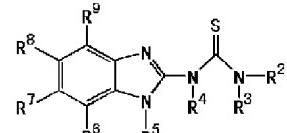
R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
Me	H	H	Bn	H	H	H	H
Et	H	H	Bn	H	H	H	H
Pr	H	H	Bn	H	H	H	H
iPr	H	H	Bn	H	H	H	H
Bu	H	H	Bn	H	H	H	H
cHex	H	H	Bn	H	H	H	H
Ph	H	H	Bn	H	H	H	H
Bn	H	H	Bn	H	H	H	H
2-Phene	H	H	Bn	H	H	H	H
1-Naph	H	H	Bn	H	H	H	H
2-Py	H	H	Bn	H	H	H	H
3-Py	H	H	Bn	H	H	H	H
4-Py	H	H	Bn	H	H	H	H
CH ₂ -2-Py	H	H	Bn	H	H	H	H
CH ₂ -3-Py	H	H	Bn	H	H	H	H
CH ₂ -4-Py	H	H	Bn	H	H	H	H
CH ₂ NEt ₂	H	H	Bn	H	H	H	H
(CH ₂) ₂ NEt ₂	H	H	Bn	H	H	H	H
(CH ₂) ₂ Morp	H	H	Bn	H	H	H	H
(CH ₂) ₂ Pipe	H	H	Bn	H	H	H	H
(CH ₂) ₂ Pyrro	H	H	Bn	H	H	H	H
(CH ₂) ₂ Triaz	H	H	Bn	H	H	H	H
2-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Bn	H	H	H	H
3-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Bn	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Bn	H	H	H	H
4-CH ₂ NEt ₂ -Ph	H	H	Bn	H	H	H	H

表 3

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Bn	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	H	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Me	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Et	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Pr	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Bu	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	cHex	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	cPen	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Ph	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	2-Phene	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	CH ₂ -1-Naph	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	CH ₂ -2-Py	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	CH ₂ -3-Py	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	CH ₂ -4-Py	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	iPr	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Bn	Cl	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Bn	H	Cl	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Bn	H	H	Cl	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Bn	H	H	H	Cl
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Bn	MeO	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Bn	H	MeO	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Bn	H	H	MeO	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	H	Bn	H	H	H	MeO
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	Me	H	Bn	H	H	H	H
4-CH ₂ NH ₂ -Ph	H	Me	Bn	H	H	H	H

【0031】

【化12】



【表3】

【0032】一般式(1)で表されるチオウレア誘導体もしくはそのプロドラッグは、必要に応じて医薬として許容される無機酸または有機酸との酸付加塩或いはアルカリ付加塩とすることができます。そのような酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、およびギ酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイイン酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ヒドロキシベン

ゼンスルホン酸塩、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸塩等のスルホン酸との塩が、また、薬理学的に許容されるアルカリ付加塩としては、アンモニウム塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等があげられる。本発明化合物に不斉炭素原子が存在し、立体異性体が存在することがある。そのような場合、本発明化合物は各異性体の混合物や単離されたものを含む。本発明化合物およびその酸付加塩は、それらの無水物、または水和物等の溶媒和物であってよい。

【0033】本発明化合物は静脈内投与のみならず経口投与でも有効性を示すものである。本発明化合物は、これを治療または予防する薬剤として用いるにあたり、非経口的または経口的に投与することが出来る。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤形で経口的に投与することができる、あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤形にしたものを注射の型で非経口的に投与することができる。坐型の型で直腸投与することもできる。前記の適当な剤形は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に活性化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤も添加することができる。これらの製剤は通常の技術により製造することができる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対して一日あたり0.1mg～2000mg、好ましくは1～200mgを一回または数回（例えば2～4回）に分けて投与することができる。

【0034】

【実施例】以下に製造例、実施例、および試験例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

【0035】製造例1

1-(3-ピリジルメチル)-2-アミノベンズイミダゾール

(a) 2-(3-ピリジルメチルアミノ)ベンゾニトリルの合成

2-アミノベンゾニトリル(5.0g、4.2mmol)のトルエン(50mL)溶液に3-ピリジルアルデヒド(4.5g、4.2mmol)およびp-トルエンスルホン酸1水和物(805mg、4.2mmol)を加え、生成する水を除去しながら5時間加熱還流した。析出物を沪去した後、沪液を減圧下濃縮THF(25mL)およびメタノール(25mL)を加えて希釈した。氷冷下攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム(800mg、21mmol)を添加し、室温まで昇温後4時間攪

拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、ジエチルエーテルで3度抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で2度洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化することにより、2-(3-ピリジルメチルアミノ)ベンゾニトリル(6.4g)を白色結晶性固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 4.46 (2H, d, J=6.2 Hz), 6.50-6.80 (2H, m), 6.91 (1H, t, J=6.2 Hz), 7.25-7.40 (2H, m), 7.42-7.53 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.43 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.59 (1H, s)

融点 79-81 °C

【0036】(b) 2-(3-ピリジルメチルアミノ)ベンザミドオキシムの合成

ヒドロキシルアミン・塩酸塩(3.3g、4.8mmol)に水(20mL)およびエタノール(50mL)を加え、室温で攪拌しながら炭酸水素ナトリウム(4.0g、4.8mmol)を添加した。発泡が収まった後、2-(3-ピリジルメチルアミノ)ベンゾニトリル(5.0g、2.4mmol)を添加し6時間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて粉碎した。固体を沪取し乾燥することにより2-(3-ピリジルメチルアミノ)ベンザミドオキシム(5.6g)を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 4.43 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.87 (2H, br.s), 6.50-6.70 (2H, m), 7.10 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J=4.9 and 7.7 Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.5 and 8.0 Hz), 7.71 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.02 (1H, t, J=6.1 Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.5 and 4.6 Hz), 8.56 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.71 (1H, s)

融点 134-135 °C

【0037】(c) O-アセチル-2-(3-ピリジルメチルアミノ)ベンザミドオキシムの合成

2-(3-ピリジルメチルアミノ)ベンザミドオキシム(2.4g、1.0mmol)のTHF(50mL)溶液に氷冷下無水酢酸(1.1mL、1.2mmol)のTHF(10mL)溶液を滴下した。室温で2日間放置した後、反応溶媒を減圧留去し、残渣をアセトニトリル/ヘキサンから再結晶することによりO-アセチル-2-(3-ピリジルメチルアミノ)ベンザミドオキシム(2.7g)を白色結晶性固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 2.13 (3H, s), 4.43 (2H, d, J=6.1 Hz), 6.55-6.70 (2H, m), 6.80 (2H, br.s), 7.18 (1H, dt, J=1.5 and 8.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J=4.7 and 7.7 Hz), 7.41 (1H, dd, J=1.5 and 7.7 Hz), 7.60-7.85 (2H, m), 8.43 (1H, dd, J=1.5 and 4.6 Hz), 8.57 (1H, d, J=1.8 Hz)

融点 117-118 °C

【0038】(d) 1-(3-ピリジルメチル)-2-アミノベンズイミダゾールの合成

O-アセチル-2-(3-ピリジルメチルアミノ)ベンザミドオキシム(2.0g、7.0mmol)を水(200mL)に懸濁し、激しく攪拌しながら1時間加熱還流した。反応液を氷冷し、希水酸化ナトリウム水溶液を滴下しpHを約10に調整した。析出した結晶を沪取し水で洗浄した後、アルコールから再結晶することにより標題化合物1-(3-ピリジルメチル)-2-アミノベンズイミダゾール(900mg)を白色結晶性固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 5.30 (2H, s), 6.60 (2H, s), 6.83 (1H, dt, J=1.1 and 7.5 Hz), 6.93 (1H, dt, J=0.9 and 7.5 Hz), 7.05-7.18 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=4.7 and 7.9 Hz), 7.53 (1H, dt, J=1.8 and 7.9 Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.4 and 4.7 Hz), 8.50 (1H, d, J=1.7 Hz)
融点 247-248 °C

【0039】製造例2

1-ベンジル-2-アミノ-5,6-ジメトキシベンズイミダゾール
(a) 2-ベンジルアミノ-4,5-ジメトキシベンゾニトリルの合成

製造例1(a)に準じた製法により、2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾニトリルおよびベンズアルデヒドから標題化合物を黄白色結晶性固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 3.62 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.41 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.20 (1H, s), 6.45 (1H, t, J=5.9 Hz), 6.98 (1H, s), 7.15-7.45 (5H, m)
融点 106-107 °C

【0040】(b) 2-ベンジルアミノ-4,5-ジメトキシベンゼミドオキシムの合成

製造例1(b)に準じた製法により、2-ベンジルアミノ-4,5-ジメトキシベンゾニトリルから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 3.63 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.37 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.79 (2H, br.s), 6.22 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.15-7.45 (5H, m), 7.89 (1H, t, J=5.9 Hz), 9.52 (1H, s)
融点 113-114 °C

【0041】(c) O-アセチル-2-ベンジルアミノ-4,5-ジメトキシベンゼミドオキシムの合成

製造例1(c)に準じた製法により、2-ベンジルアミノ-4,5-ジメトキシベンゼミドオキシムから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 2.12 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.67 (3H, s), 4.38 (2H, d, J=6.1 Hz), 6.26 (1H, s), 6.65 (2H, br.s), 7.03 (1H, s), 7.15-7.45 (5H, m), 7.77 (1H, t, J=5.7 Hz)
融点 118-119 °C

【0042】(d) 1-ベンジル-2-アミノ-5,6-ジメトキシベンズイミダゾールの合成

製造例1(d)に準じた製法により、O-アセチル-2-

-ベンジルアミノ-4,5-ジメトキシベンゼミドオキシムから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 3.65 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.26 (2H, br.s), 6.79 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.12-7.40 (5H, m)
融点 192-193 °C

【0043】製造例3

1-ベンジル-2-アミノ-5-クロロベンズイミダゾール

(a) 2-ベンジルアミノ-4-クロロベンゾニトリルの合成

製造例1(a)に準じた製法により、2-アミノ-4-クロロベンゾニトリルおよびベンズアルデヒドから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 4.44 (2H, d, J=6.1 Hz), 6.60-6.70 (2H, m), 7.10-7.40 (6H, m), 7.51 (1H, d, J=8.1 Hz)
融点 85-86 °C

【0044】(b) 2-ベンジルアミノ-4-クロロベンゼミドオキシムの合成

製造例1(b)に準じた製法により、2-ベンジルアミノ-4-クロロベンゾニトリルから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 4.39 (2H, d, J=5.7 Hz), 5.92 (2H, br.s), 6.52-6.70 (2H, m), 7.20-7.43 (5H, m), 7.46 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.32 (1H, t, J=5.7 Hz), 9.81 (1H, s)
融点 97-98 °C

【0045】(c) O-アセチル-2-ベンジルアミノ-4-クロロベンゼミドオキシムの合成

製造例1(c)に準じた製法により、2-ベンジルアミノ-4-クロロベンゼミドオキシムから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 2.13 (3H, s), 4.40 (2H, d, J=5.9 Hz), 6.55-6.70 (2H, m), 6.87 (2H, br.s), 7.15-7.39 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.98 (1H, t, J=6.1 Hz)
融点 117-118 °C

【0046】(d) 1-ベンジル-2-アミノ-5-クロロベンズイミダゾールの合成

製造例1(d)に準じた製法により、O-アセチル-2-ベンジルアミノ-4-クロロベンゼミドオキシムから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 5.27 (2H, s), 6.71 (2H, br.s), 6.91 (1H, dd, J=2.2 and 8.4 Hz), 7.05-7.40 (7H, m)
融点 200-203 °C

【0047】製造例4

1-(4-メトキシベンジル)-2-アミノベンズイミダゾール

(a) 2-(4-メトキシベンジルアミノ)ベンゾニト

リルの合成

製造例1 (a) に準じた製法により、2-アミノベンゾニトリルおよび4-メトキシベンズアルデヒドから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 3.71 (3H, s), 4.34 (2H, d, J=6.1 Hz), 6.55-6.67 (2H, m), 6.76 (1H, t, J=6.1 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22-7.38 (3H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.5 and 7.9 Hz)

融点 85-86 °C

【0048】(b) 2-(4-メトキシベンジルアミノ)ベンザミド オキシムの合成

製造例1 (b) に準じた製法により、2-(4-メトキシベンジルアミノ)ベンゾニトリルから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 3.73 (3H, s), 4.28 (2H, d, J=5.7 Hz), 5.83 (2H, br.s), 6.50-6.65 (2H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09 (1H, dt, J=1.7 and 7.8Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J=1.3 and 7.7 Hz), 7.90 (1H, t, J=5.7 Hz), 9.67 (1H, s)

融点 110-112 °C

【0049】(c) O-アセチル-2-(4-メトキシベンジルアミノ)ベンザミド オキシムの合成

製造例1 (c) に準じた製法により、2-(4-メトキシベンジルアミノ)ベンザミド オキシムから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 2.13 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.29 (2H, d, J=5.9 Hz), 6.55-6.70 (2H, m), 6.78 (2H, br.s), 6.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J=1.4 and 7.7 Hz), 7.60 (1H, t, J=6.0 Hz)

融点 134-135 °C

【0050】(d) 1-(4-メトキシベンジル)-2-アミノベンズイミダゾールの合成

製造例1 (d) に準じた製法により、O-アセチル-2-(4-メトキシベンジルアミノ)ベンザミド オキシムから、標題化合物を白色結晶性固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 3.69 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.53 (2H, br.s), 6.75-6.95 (4H, m), 7.00-7.25 (4H, m)

融点 166-167 °C

【0051】製造例5

1-(4-クロロベンジル)-2-アミノベンズイミダゾール

(a) 2-(4-クロロベンジルアミノ)ベンゾニトリルの合成

製造例1 (a) に準じた製法により、2-アミノベンゾニトリルおよび4-クロロベンズアルデヒドから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 4.41 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.50-6.70 (2H, m), 6.91 (1H, t, J=6.2 Hz), 7.20-7.42 (5H, m), 7.46 (1H, dd, J=1.5 and 7.7 Hz)

融点 117-118 °C

【0052】(b) 2-(4-クロロベンジルアミノ)ベンザミド オキシムの合成

製造例1 (b) に準じた製法により、2-(4-クロロベンジルアミノ)ベンゾニトリルから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 4.38 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.86 (2H, br.s), 6.45-6.65 (2H, m), 7.07 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.25-7.50 (5H, m), 8.05 (1H, t, J=5.9 Hz), 9.70 (1H, s)

融点 91-92 °C

【0053】(c) O-アセチル-2-(4-クロロベンジルアミノ)ベンザミド オキシムの合成

製造例1 (c) に準じた製法により、2-(4-クロロベンジルアミノ)ベンザミド オキシムから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 2.14 (3H, s), 4.38 (2H, d, J=6.1 Hz), 6.50-6.65 (2H, m), 6.81 (2H, br.s), 7.16 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.25-7.50 (5H, m), 7.72 (1H, t, J=6.0 Hz)

融点 112-113 °C

【0054】(d) 1-(4-クロロベンジル)-2-アミノベンズイミダゾールの合成

製造例1 (d) に準じた製法により、O-アセチル-2-(4-クロロベンジルアミノ)ベンザミド オキシムから、標題化合物を白色結晶性固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 5.25 (2H, s), 6.56 (2H, br.s), 6.82 (1H, dt, J=1.1 and 7.5 Hz), 6.92 (1H, dt, J=1.1 and 7.5 Hz), 7.05 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.10-7.25 (3H, m), 7.39 (2H, d, J=8.6 Hz),

融点 193-194 °C

【0055】製造例6

1-(2-フェニルエチル)-2-アミノベンズイミダゾール

(a) 2-(2-フェニルエチルアミノ)ベンゾニトリルの合成

2-フルオロベンゾニトリル (1.0 g, 8.3 mmol) のDMF (20 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.3 g, 17 mmol) および2-フェニルエチルアミン (2.2 g, 18 mmol) を添加し、120 °Cで4時間加熱攪拌した。反応液を水に注入しジエチルエーテルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物 (1.3 g) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) ; δ 2.95 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.40-3.55 (2H, m), 4.50-4.80 (1H, br.m), 6.60-6.75 (2H, m), 7.20-7.45 (7H, m)

【0056】(b) 2-(2-フェニルエチルアミノ)

ベンザミド オキシムの合成

2-(2-フェニルエチルアミノ)ベンゾニトリル(1.0g、4.5mmol)のエタノール(20mL)溶液に水(10mL)、ヒドロキシリアルアミン・塩酸塩(625mg、9.0mmol)および炭酸水素ナトリウム(756mg、9.0mmol)を加え、3時間加熱還流した。放冷後、反応液に飽和食塩水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物(1.2g)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 2.85 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.25-3.40 (2H, m), 5.78 (2H, br.s), 6.57 (1H, t, J=7.1 Hz), 6.67 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.10-7.35 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J=1.5 and 7.7 Hz), 7.65 (1H, t, J=5.0 Hz), 9.64 (1H, s)

【0057】(c) O-アセチル-2-(2-フェニルエチルアミノ)ベンザミド オキシムの合成

製造例1(c)に準じた製法により、2-(2-フェニルエチルアミノ)ベンザミド オキシムから、標題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 2.14 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 6.50-6.80 (4H, m), 7.10-7.45 (8H, m)

融点 116-117°C

【0058】(d) 1-(2-フェニルエチル)-2-アミノベンズイミダゾールの合成

製造例1(d)に準じた製法により、O-アセチル-2-(2-フェニルエチルアミノ)ベンザミド オキシムから、標題化合物を白色結晶性固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 2.90 (2H, t, J=7.7 Hz), 4.17 (2H, t, J=8.1 Hz), 6.42 (2H, br.s), 6.84 (1H, dt, J=1.1 and 7.5 Hz), 6.91 (1H, dt, J=1.1 and 7.3Hz), 7.05-7.40 (7H, m)

融点 126-127°C

【0059】実施例1

N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア

1-ベンジル-2-アミノベンズイミダゾール(200mg、0.896mmol)および(3,4-メチレンジオキシフェニル)イソチオシアネット(482mg、2.69mmol)のアセトニトリル溶液(8mL)を還流下5時間攪拌した。反応液を冷却し、析出した結晶を沪取した。得られた結晶をアルコールから再結晶し減圧下にて乾燥することにより標題化合物(242mg)を白色結晶性固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 5.33 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.50-7.80 (12H, m), 9.88 (1H, br.s), 13.41 (1H, br.s)

融点 174-175°C

【0060】実施例2

N-(3-クロロフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア 1-ベンジル-2-アミノベンズイミダゾール(200mg、0.896mmol)および(3-クロロフェニル)イソチオシアネット(456mg、2.69mmol)のアセトニトリル溶液(8mL)を還流下6時間攪拌した。反応液を冷却し、析出した結晶を沪取後、アルコールで洗浄し、減圧下にて乾燥することにより標題化合物(230mg)を白色結晶性固体として得た。

融点 209-210°C

【0061】以下、実施例3から実施例54の化合物は実施例2の方法に準じて合成した。

【0062】実施例3

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア

融点 183-184°C

【0063】実施例4

N-(1-ナフチル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア

融点 170-173°C

【0064】実施例5

N-フェニル-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア

融点 167-169°C

【0065】実施例6

N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア

融点 196-197°C

【0066】実施例7

N-ベンジル-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア

融点 189-190°C

【0067】実施例8

N-(4-メチルチオフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア

融点 193-195°C

【0068】実施例9

N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア

融点 188-189°C

【0069】実施例10

N-(4-ベンジルオキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア

融点 156-157°C

【0070】実施例11

N-(4-アセチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア

融点 201-202 °C

【0071】実施例12

N-(4-メトキシカルボニルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 190-191 °C

【0072】実施例13

N-(3,5-ジメトキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 181-182 °C

【0073】実施例14

N-(4-テルブチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 190-192 °C

【0074】実施例15

N-(4-アミノスルホニルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 212-213 °C

【0075】実施例16

N-(5-インダニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 166-167 °C

【0076】実施例17

N-{(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチル}-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 165-167 °C

【0077】実施例18

N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 182-183 °C

【0078】実施例19

N-(4-シアノフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 213-214 °C

【0079】実施例20

N-(4-メトキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 186-188 °C

【0080】実施例21

N-(4-ニトロフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 205-207 °C

【0081】実施例22

N-シクロヘキシル-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 156-157 °C

【0082】実施例23

N-メチル-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 141-142 °C

【0083】実施例24

N-(3-メトキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 176-178 °C

【0084】実施例25

N-(3-シアノフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 212-214 °C

【0085】実施例26

N-(2-メトキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 142-145 °C

【0086】実施例27

N-(2,5-ジメトキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 116-121 °C

【0087】実施例28

N-(2-クロロフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 109-111 °C

【0088】実施例29

N-(2-フェニルエチル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 199-203 °C

【0089】実施例30

N-(3-フラニルメチル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 147-149 °C

【0090】実施例31

N-(3-トリル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 175-178 °C

【0091】実施例32

N-(4-トリル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 171-172 °C

【0092】実施例33

N-(4-エトキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 160-161 °C

【0093】実施例34

N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N'-(ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 190-191 °C

【0094】実施例35

N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N'-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 201-202 °C

【0095】実施例36

N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N'-(8-キノリル)チオウレア
融点 147-148 °C

【0096】実施例37

N-(3-フルオロフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 174-175 °C

【0097】実施例38

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 171-175 °C

【0098】実施例39

N-(4-イソプロピルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 172-174 °C

【0099】実施例40

N-(3-ニトロフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 224-225 °C

【0100】実施例41

N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 200-201 °C

【0101】実施例42

N-{4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル}-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)
チオウレア
融点 165-166 °C

【0102】実施例43

N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 194 °C

【0103】実施例44

N-(2-メトキシカルボニル-3-チエニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 178-180 °C

【0104】実施例45

N-(4-ヨードフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 202-203 °C

【0105】実施例46

N-(3-エチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 156-157 °C

【0106】実施例47

N-{(2,3-ジメトキシフェニル)メチル}-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 212-213 °C

融点 194-195 °C

【0107】実施例48

N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 195-197 °C

【0108】実施例49

N-(4-フェノキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 132-141 °C

【0109】実施例50

N-(4-(4-ニトロフェノキシ)フェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 172-175 °C

【0110】実施例51

N-(4-ペリジノスルホニルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 121-125 °C

【0111】実施例52

N-(2,6-ジメチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 172-173 °C

【0112】実施例53

N-(2-メチルチオフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 117-119 °C

【0113】実施例54

N-(2-トリル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
融点 225-228 °C

【0114】実施例55

N-(4-カルボキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア

N-(4-メトキシカルボニルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア
(2.0g、4.7mmol)のエタノール(100mL)溶液に4N-水酸化ナトリウム水溶液(50mL)を添加し、50°Cで2時間加熱攪拌した。反応液を水で希釈し、氷冷下、希塩酸を滴下しpH約2とした。析出した結晶を沪取し水で洗浄後、減圧下乾燥することにより、標題化合物(1.9g)を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 5.43 (2H, s), 7.15-7.40 (7H, m), 7.42-7.55 (1H, m), 7.60-7.85 (5H, m), 10.26 (1H, s), 12.62 (1H, br.s), 13.46 (1H, br.s)

融点 212-213 °C

【0115】実施例56

N-[4-(2-(ジエチルアミノ)エチルアミノカルボニル)フェニル]-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩

(a) N-[4-(2-(ジエチルアミノ)エチルアミノカルボニル)フェニル]-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

氷冷下、2-(ジエチルアミノ)エチルアミン(116 mg、0.99 mmol)のDMF(10 mL)溶液にN-(4-カルボキシフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア(200 mg、0.50 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(100 mg、0.75 mmol)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩(EDC·HC1)(124 mg、0.65 mmol)を添加し、室温まで昇温後、一晩放置した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンから結晶化することにより標題化合物(72 mg)を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 0.96 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.40-2.65 (6H, m), 3.28 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.41 (2H, s), 7.15-7.55 (8H, m), 7.55-7.85 (5H, m), 8.21 (1H, t, J=7.0 Hz), 10.18 (1H, br.s), 13.41 (1H, br.s)

融点 168-169 °C

【0116】(b) N-[4-(2-(ジエチルアミノ)エチルアミノカルボニル)フェニル]-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

N-[4-(2-(ジエチルアミノ)エチルアミノカルボニル)フェニル]-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア(50 mg、0.10 mmol)のTHF(2 mL)溶液に1N-HC1/ジエチルエーテル溶液(0.10 mL, 0.10 mmol)のTHF(1 mL)希釈溶液を滴下した。析出した結晶を沪取し、THFで洗浄後、減圧下乾燥することにより標題化合物(45 mg)を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 1.00-1.40 (6H, br.m), 2.80-3.80 (8H, br.m), 5.42 (2H, s), 7.10-7.60 (8H, m), 7.65-8.00 (5H, m), 8.70 (1H, br.s), 10.00 (1H, br.s), 10.20 (1H, s), 13.43 (1H, br.s)

【0117】実施例57

N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

水素化リチウムアルミニウム(19 mg、0.50 mmol)のTHF(10 mL)懸濁液に、N-(4-メトキシカルボニルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア(215 mg、

0.50 mmol)のTHF(5 mL)溶液を氷冷下滴下した。室温まで昇温し、水素化リチウムアルミニウム(76 mg、2.0 mmol)を追加した後、1時間攪拌した。氷冷下にて水を滴下し、さらに1N-塩酸を添加した。ジエチルエーテルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンから結晶化することにより標題化合物(72 mg)を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 4.40 (2H, d, J=5.3 Hz), 5.04 (1H, t, J=5.7 Hz), 5.35 (2H, s), 6.90-7.95 (13H, m), 9.96 (1H, br.s), 13.43 (1H, br.s)

融点 175-176 °C

【0118】実施例58

N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

(a) N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

水素化リチウムアルミニウム(400 mg、11 mmol)のTHF(50 mL)懸濁液に、N-(4-シアノフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア(1.0 g、2.6 mmol)のTHF(50 mL)溶液を氷冷下滴下した。室温まで昇温し水素化リチウムアルミニウム(200 mg、5.2 mmol)を追加した後、30分攪拌した。氷冷下にて29%アンモニア水を滴下し、生じた析出物を沪去した。析出物をTHFで洗浄し、沪液と洗浄液を合わせ、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することによりN-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア(660 mg)を白色結晶性固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 3.66 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.00-7.75 (13H, m)

融点 150-151 °C

【0119】(b) N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア(100 mg、0.26 mmol)のTHF(2 mL)溶液に1N-HC1/ジエチルエーテル溶液(0.26 mL, 0.26 mmol)のTHF(1 mL)溶液を滴下した。析出した結晶を沪取し、THFで洗浄後、減圧下乾燥することにより標題化合物(82 mg)を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) ; δ 3.92 (2H, br.s), 5.39 (2H, s), 7.00-7.80 (13H, m), 8.29 (3H, br.s), 10.08 (1H, b)

r.s), 13.47 (1H, br.s)

融点 196-197 °C

【0120】実施例59

N-(3-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

(a) N-(3-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例58 (a)に準じた製法により、N-(3-シアノフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアから標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 150-151 °C

(b) N-(3-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

N-(3-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアを実施例58 (b)に準じて塩酸塩化し、水/イソプロパノールから再結晶することにより標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 157-158 °C

【0121】実施例60

N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N'-(1-(3-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

(a) N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N'-(1-(3-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例2に準じた製法により、(3,4-メチレンジオキシフェニル)イソチオシアネートおよび1-(3-ピリジルメチル)-2-アミノベンズイミダゾールから、標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 167-168 °C

(b) N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N'-(1-(3-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N'-(1-(3-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアを実施例58 (b)に準じて塩酸塩化し、水/イソプロパノールから再結晶することにより、標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 188-190 °C

【0122】実施例61

N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N'-(1-ベンジル-5,6-ジメトキシベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例2に準じた製法により、(3,4-メチレンジオキシフェニル)イソチオシアネートおよび1-ベンジル

-2-アミノ-5,6-ジメトキシベンズイミダゾールから、標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 172-174 °C

【0123】実施例62

N-(4-シアノフェニル)-N'-(1-ベンジル-5,6-ジメトキシベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例2に準じた製法により、(4-シアノフェニル)イソチオシアネートおよび1-ベンジル-2-アミノ-5,6-ジメトキシベンズイミダゾールから、標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 210-211 °C

【0124】実施例63

N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジル-5,6-ジメトキシベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

(a) N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジル-5,6-ジメトキシベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例58 (a)に準じた製法により、N-(4-シアノフェニル)-N'-(1-ベンジル-5,6-ジメトキシベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアから標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 151-152 °C

(b) N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジル-5,6-ジメトキシベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジル-5,6-ジメトキシベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアを実施例58 (b)に準じて塩酸塩化し、水/イソプロパノールから再結晶することにより標題化合物を白色結晶性固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.91 (2H, br.s), 5.38 (2H, s), 7.10-7.75 (11H, m), 8.27 (3H, br.s), 9.88 (1H, br.s), 13.48 (1H, br.s)

【0125】実施例64

N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N'-(1-ベンジル-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例2に準じた製法により、(3,4-メチレンジオキシフェニル)イソチオシアネートおよび1-ベンジル-2-アミノ-5-クロロベンズイミダゾールから、標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 187-188 °C

【0126】実施例65

N-(4-シアノフェニル)-N'-(1-ベンジル-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例2に準じた製法により、(4-シアノフェニル)イソチオシアネートおよび1-ベンジル-2-アミノ-

5-クロロベンズイミダゾールから、標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 219-220°C

【0127】実施例66

N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジル-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

(a) N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジル-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例58(a)に準じた製法により、N-(4-シアノフェニル)-N'-(1-ベンジル-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアから標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 167-169°C

(b) N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジル-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-ベンジル-5-クロロベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアを実施例58(b)に準じて塩酸塩化し、水/イソプロパノールから再結晶することにより標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 208-210°C

【0128】実施例67

N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N'-(1-(4-メトキシベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例2に準じた製法により、(3,4-メチレンジオキシフェニル)イソチオシアネートおよび1-(4-メトキシベンジル)-2-アミノベンズイミダゾールから標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 147-148°C

【0129】実施例68

N-(4-シアノフェニル)-N'-(1-(4-メトキシベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例2に準じた製法により、(4-シアノフェニル)イソチオシアネートおよび1-(4-メトキシベンジル)-2-アミノベンズイミダゾールから標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 197-198°C

【0130】実施例69

N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-(4-メトキシベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

(a) N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-(4-メトキシベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例58(a)に準じた製法により、N-(4-シア

ノフェニル)-N'-(1-(4-メトキシベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアから標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 178-180°C

(b) N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-(4-メトキシベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-(4-メトキシベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアを実施例58(b)に準じて塩酸塩化し、水/イソプロパノールから再結晶することにより標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 175-180°C

【0131】実施例70

N-(4-シアノフェニル)-N'-(1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例2に準じた製法により、(4-シアノフェニル)イソチオシアネートおよび1-(4-クロロベンジル)-2-アミノベンズイミダゾールから標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 206-207°C

【0132】実施例71

N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

(a) N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例58(a)に準じた製法により、N-(4-シアノフェニル)-N'-(1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアから標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 187-189°C

(b) N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-(4-クロロベンジル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアを実施例58(b)に準じて塩酸塩化し、水/イソプロパノールから再結晶することにより標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 200-205°C

【0133】実施例72

N-(4-シアノフェニル)-N'-(1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例2に準じた製法により、(4-シアノフェニル)イソチオシアネートおよび1-(2-フェニルエチル)-2-アミノベンズイミダゾールから標題化合物を白色

結晶性固体として得た。

融点 196-197 °C

【0134】実施例73

N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

(a) N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアの合成

実施例58(a)に準じた製法により、N-(4-シアノフェニル)-N'-(1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアから標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 126-128 °C

(b) N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレア・塩酸塩の合成

N-(4-アミノメチルフェニル)-N'-(1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオウレアを実施例58(b)に準じて塩酸塩化し、水/イソプロパノールから再結晶することにより標題化合物を白色結晶性固体として得た。

融点 174-175 °C

【0135】

【発明の効果】試験例1 アミノ誘導体のECE阻害作用

方法

ラット肺ECEの調製

ラット肺組織を5 mM 塩化マグネシウム、1 mM フッ化フェニルメチルスルホニル(PMSF)、20 μM ペプチドA、20 μM ロイペプチドを含む20 mM トリス-塩酸緩衝液(pH 7.5)中で、氷冷下にてポリトロン型ホモジナイザーでホモジナイズした。そのホモジネートを800 × Gで10分間遠心分離し上清を得た。100,000 × Gで4

5分間超遠心分離し、沈殿を上記緩衝液にて懸濁した。懸濁液を超遠心分離する操作を2度繰り返した。最終的に得られた懸濁液をガラスホモジナイザーでホモジナイズした後、超遠心分離した。得られた沈殿を0.5% トライトンX-100を含んだ上記緩衝液で懸濁し、4°C下で一晩攪拌した。再び超遠心分離して得られた上清をラット肺ECE標準として化合物の阻害活性の評価に用いた。

【0136】ECE阻害活性の測定

試験化合物およびラット肺より調製したECE(10 μg)を1 mM N-エチルマレイミド(NEM)、100 μM ロイペプチド、20 μM ペプチドAを含む100 mM トリス-塩酸緩衝液(pH 7.0)中にて、37°Cで15分間インキュベートした。ヒトbigET-1[1-38] (最終濃度0.05 μM)を添加し、37°Cにて1時間インキュベートした。エチレンジアミンテトラアセティックアシッド(EDTA; 最終濃度1 mM)を添加し反応を停止させた。生産されたET-1量をET-1に特異的なサンドウイッチ型酵素抗体法により定量した。試験化合物のECE阻害活性は、試験化合物存在下および非存在下でのET-1生産量を比較することによって評価した。次の表に示すように本発明のアミノ誘導体はECEを阻害した。

【0137】

【表4】チオウレア誘導体のECE阻害活性

本発明化合物	I C ₅₀ (μM)
実施例5の化合物	0.34
実施例23の化合物	0.47
実施例58の化合物	1.6
実施例60の化合物	2.2
実施例63の化合物	0.7
実施例69の化合物	0.89

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	マークド(参考)
A 61 K 31/00	609	A 61 K 31/00	609 J 609 K
	611		611 C
	617		617 C
31/415	613	31/415	613
C 07 D 405/12		C 07 D 405/12	
409/12		409/12	

(72) 発明者 大橋 尚仁

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

(21) 00-281659 (P2000-摆59

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC26 CC75 CC92
DD06 DD10 DD12 DD26 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02
BC13 BC17 BC21 BC39 GA02
GA04 GA07 GA08 MA01 MA04
NA14 ZA36 ZA40 ZA42 ZA44
ZA45 ZA59 ZA81 ZA89 ZB05
ZC20